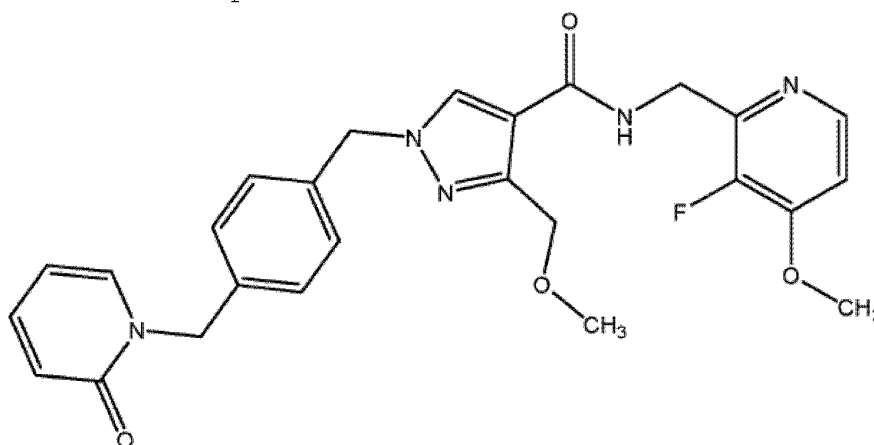


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 51204 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 31/444;  
A61K 9/48; A61K 9/20;  
A61K 9/28; A61K 9/16**
- (43) Date de publication : **28.02.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **51204**
- (22) Date de Dépôt : **28.11.2018**
- (30) Données de Priorité : **21.12.2017 GB 201721515**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/GB2018/053443 28.11.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Kalvista Pharmaceuticals Limited, Porton Science Park Bybrook Road Porton Down, Salisbury SP4 0BF Wiltshire (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **COLLETT, John Herman ; COOK, Gary Paul ; FARRAR, Jamie Joseph ; FRODSHAM, Michael John ; ROE, Michael Bryan ; TODD, Richard Simon ; WARD, Robert Neil**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18815293.8**
- 
- (54) Titre : **FORMES PHARMACEUTIQUES COMPRENANT UN INHIBITEUR DE LA KALLICRÉINE PLASMATIQUE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formes pharmaceutiques solides orales comprenant un inhibiteur de la kallibréine plasmatique, en particulier une forme solide (forme1) du composé de formule A. L'invention concerne également des procédés de préparation de formes pharmaceutiques solides orales comprenant le composé de formule A en utilisant la forme 1 du composé de formule A.

## Revendications

1. Forme de dosage solide orale comprenant une forme solide du composé de Formule A



5

Formule A

la forme solide du composé de Formule A présentant au moins les pics de diffraction des rayons X sur poudre caractéristiques suivants (rayonnement Cu K $\alpha$ , exprimés en degrés 2 $\theta$ ) à approximativement 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 et 16,3, le terme « approximativement » signifiant qu'il y a une incertitude dans les mesures des degrés 2 $\theta$  de  $\pm 0,3$  (exprimée en degrés 2 $\theta$ ).

15

2. Forme de dosage solide orale selon la revendication 1, la quantité de la forme solide du composé de Formule A dans la forme de dosage étant comprise entre 0,1 mg et 1 000 mg ; et/ou la forme solide du composé de Formule A étant présente en une quantité comprise entre 1 % en

20

poids et 70 % en poids sur la base du poids total de la forme de dosage solide orale.

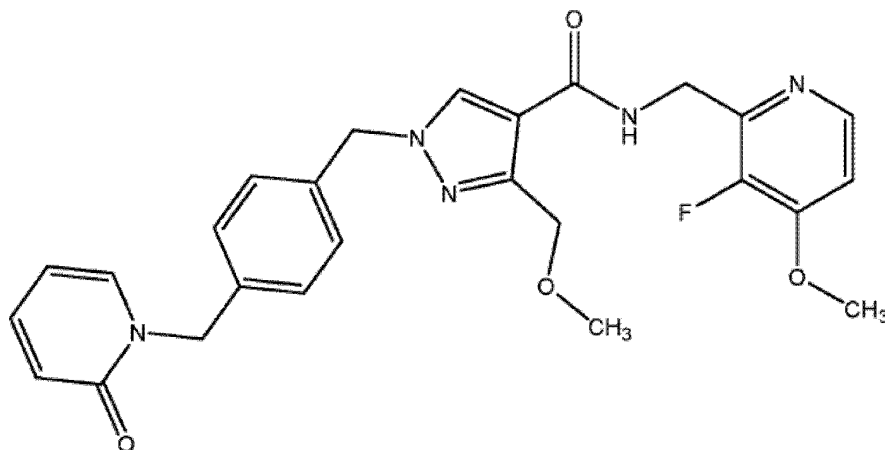
3. Forme de dosage solide orale selon l'une  
5 quelconque des revendications précédentes,  
comprenant en outre :
- (i) un liant, éventuellement le liant comprenant  
l'un ou plusieurs parmi : une  
méthylcellulose, une  
10 hydroxypropylcellulose, une  
hydroxypropylméthylcellulose, une povidone,  
une copovidone, une gélatine, une gomme  
arabique, une éthylcellulose, un  
poly(alcool vinylique), un amidon, un  
15 amidon prégélatinisé, un agar, une  
tragacante et un alginat de sodium ;  
et/ou  
le liant étant présent en une quantité  
comprise entre 0,1 % en poids et 30 % en  
20 poids sur la base du poids total de la  
forme de dosage solide orale ; et/ou  
le rapport en poids du composé de Formule A  
sur le liant étant compris entre 1 : 0,01  
et 1 : 1 ; et/ou
- 25 (ii) un diluant, éventuellement le diluant  
comprenant l'un ou plusieurs parmi : le  
carbonate de calcium, le phosphate de  
calcium dibasique, le phosphate de calcium  
tribasique, le sulfate de calcium, une  
30 cellulose microcristalline, une cellulose  
en poudre, des dextrates, des dextrines,  
des excipients de dextrose, le fructose, le  
kaolin, le lactitol, le lactose, le  
monohydrate de lactose, le mannitol, le  
35 sorbitol, le maltitol, un amidon, un amidon  
prégélatinisé et le saccharose ; et/ou  
le diluant étant présent en une quantité  
comprise entre 1 % en poids et 99 % en

- poids sur la base du poids total de la forme de dosage solide orale ; et/ou le rapport en poids du composé de Formule A sur le diluant étant compris entre 1 : 0,1 et 1 : 500 ; et/ou
- 5 (iii) un désintégrant ; et/ou  
(iv) un lubrifiant et/ou un agent glissant ; et/ou  
(v) un acide, éventuellement l'acide comprenant l'un ou plusieurs parmi : l'acide maléique, l'acide tartrique, l'acide succinique et l'acide citrique ; et/ou
- 10 l'acide étant présent en une quantité comprise entre 1 % en poids et 40 % en poids sur la base du poids total de la forme de dosage solide orale ; et/ou
- 15 le rapport en poids du composé de Formule A sur l'acide étant compris entre 1 : 0,1 et 1 : 2 ; et/ou
- (vi) un tensioactif, éventuellement le tensioactif comprenant le laurylsulfate de sodium et/ou le Tween 80 ; et/ou
- 20 le tensioactif étant présent en une quantité comprise entre 1 % en poids et 20 % en poids sur la base du poids total de la forme de dosage solide orale ; et/ou
- 25 le rapport en poids du composé de Formule A sur le tensioactif étant compris entre 1 : 0,01 et 1 : 1 ; et/ou
- (vii) un revêtement, éventuellement le revêtement étant un revêtu entérique ; et/ou
- 30 (viii) un ou plusieurs autres ingrédients actifs.
- 35 4. Forme de dosage solide orale selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, comprenant en outre un excipient lipidique, éventuellement l'excipient lipidique comprenant l'un ou plusieurs parmi : des esters d'acides gras de saccharose,

tels que le stéarate de saccharose, le palmitate de saccharose, le laurate de saccharose, le béhénate de saccharose, l'oléate de saccharose, l'érucate de saccharose, et des mélanges correspondants ; des phospholipides, des phosphatidyles, des glycosylcéramides, des acides gras, des tensioactifs non ioniques, un succinate de polyéthylène glycol de tocophéryle de la vitamine E (TPGS) (y compris un succinate de polyéthylène glycol de D- $\alpha$ -tocophérol (IPGS)), le monooléate de glycéryle, des tensioactifs de la série du Gelucire®, des glycérides et des mélanges correspondants ; et/ou l'excipient lipidique étant présent en une quantité comprise entre 10 % en poids et 99 % en poids sur la base du poids total de la forme de dosage solide orale ; et/ou le rapport en poids du composé de Formule A sur l'excipient lipidique étant compris entre 1 : 0,1 et 1 : 100 ; et/ou

un revêtement, éventuellement le revêtement étant un revêtement entérique ; et/ou un ou plusieurs autres ingrédients actifs.

5. Forme de dosage solide orale selon l'une quelconque des revendications précédentes,
- (i) la forme de dosage solide orale étant sous la forme d'une capsule, éventuellement l'enveloppe de capsule étant composée de gélatine, d'une hydroxypropylméthylcellulose ou d'un amidon, ou
- (ii) la forme de dosage solide orale étant sous la forme d'un comprimé.
6. Procédé de préparation d'une forme de dosage solide orale comprenant un composé de Formule A



Formule A

comprenant les étapes de

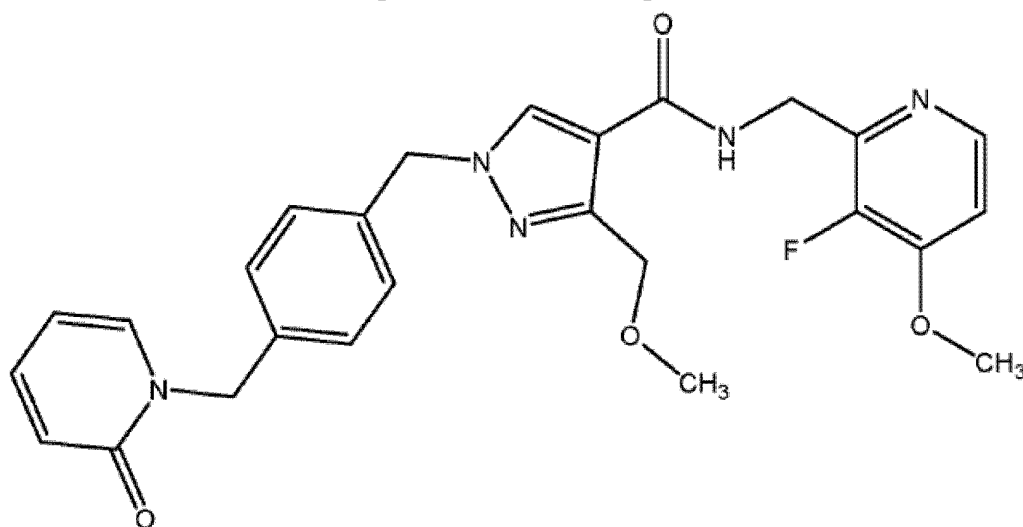
- 5 (a) mélange d'une forme solide du composé de Formule A présentant au moins les pics de diffraction des rayons X sur poudre caractéristiques suivants (rayonnement Cu K $\alpha$ , exprimés en degrés 2 $\theta$ ) à approximativement 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 et 16,3 avec un fluide de granulation comprenant un liant, et éventuellement un diluant, un désintégrant, et/ou un tensioactif ;
- 10 (b) granulation de la dispersion de l'étape (a) pour former des granules ;
- 15 (c) séchage des granules ;
- (d) éventuellement mélange des granules de l'étape (b) ou (c) avec un diluant, un acide, un tensioactif, et/ou un lubrifiant pour former des granules mélangées ; et
- 20 (e) compression ou remplissage des granules ou des granules mélangées en une forme de dosage orale solide,
- le terme « approximativement » signifiant qu'il y a une incertitude dans les mesures des degrés 2 $\theta$  de  $\pm 0,3$  (exprimée en degrés 2 $\theta$ ).
- 25

7. Procédé selon la revendication 6, le fluide de granulation comprenant en outre de l'eau ; et/ou

le séchage dans l'étape (c) étant réalisé à une température supérieure à 45 °C, préférentiellement supérieure à 55 °C ; et/ou

5 dans lequel, dans l'étape (e), les granules ou granules mélangés sont comprimés en une forme de dosage orale solide sous la forme d'un comprimé.

8. Procédé de préparation d'une forme de dosage solide orale comprenant un composé de Formule A



10

Formule A

comprenant les étapes de

- (a) dispersion d'une forme solide du composé de Formule A qui présente au moins les pics de diffraction des rayons X sur poudre caractéristiques suivants (rayonnement Cu K $\alpha$ , exprimés en degrés 2 $\theta$ ) à approximativement 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 et 16,3 dans un excipient lipidique fondu ;

- 15  
20 (b) chargement de la dispersion fondue dans une capsule,

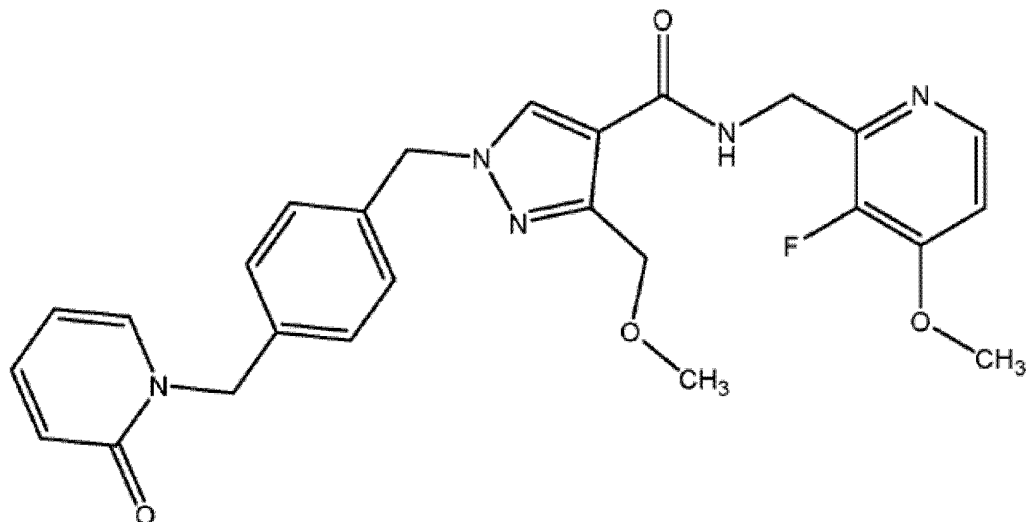
le terme « approximativement » signifiant qu'il y a une incertitude dans les mesures des degrés 2 $\theta$  de  $\pm 0,3$  (exprimée en degrés 2 $\theta$ ).

25

9. Procédé selon la revendication 8, l'excipient lipidique étant le TPGS ou le Gelucire 44/14, préférentiellement le TPGS ; et/ou

l'enveloppe de capsule étant composée de gélatine, d'hydroxypropylméthylcellulose ou d'amidon.

10. Procédé de préparation d'une forme de dosage  
5 solide orale comprenant un composé de Formule A



Formule A

- comprenant le chargement d'une capsule avec une  
forme solide du composé de Formule A qui présente  
10 au moins les pics de diffraction des rayons X sur  
poudre caractéristiques suivants (rayonnement Cu  
K $\alpha$ , exprimés en degrés 2 $\theta$ ) à approximativement  
11,2, 12,5, 13,2, 14,5 et 16,3,  
le terme « approximativement » signifiant qu'il y  
15 a une incertitude dans les mesures des degrés 2 $\theta$   
de  $\pm 0,3$  (exprimée en degrés 2 $\theta$ ).

11. Forme de dosage solide orale qui peut être obtenue  
par le procédé selon l'une quelconque des  
20 revendications 6 à 10.

12. Forme de dosage solide orale selon l'une  
quelconque des revendication 1 à 5 ou procédé  
selon l'une quelconque des revendications 6 à 10,  
25 (i) la forme solide du composé de Formule A  
possédant un diagramme de diffraction des  
rayons X sur poudre sensiblement identique  
à celui présenté dans la Figure 1a ; et/ou



- (ii) la forme solide du composé de Formule A présentant un pic endotherme dans son thermographe de DSC à  $151 \pm 3$  °C ; et/ou la forme solide du composé de Formule A possédant un thermographe de DSC sensiblement identique à celui présenté dans la Figure 3.
- 5
13. Forme de dosage solide orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et 11, pour une utilisation en thérapie.
- 10
14. Forme de dosage solide orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et 11, pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'une affection médiée par la kallicréine plasmatique :
- 15
- (i) la maladie ou l'affection médiée par la kallicréine plasmatique étant choisie parmi une acuité visuelle altérée, une rétinopathie diabétique, une perméabilité vasculaire rétinale associée à une rétinopathie diabétique, un œdème maculaire diabétique, un œdème héréditaire, une occlusion veineuse rétinale, le diabète, une pancréatite, une hémorragie cérébrale, une néphropathie, une cardiomyopathie, une neuropathie, une maladie intestinale inflammatoire, l'arthrite, une inflammation, un choc septique, l'hypotension, un cancer, le syndrome de détresse respiratoire adulte, une coagulation intravasculaire disséminée, une coagulation sanguine pendant une chirurgie de by-pass cardiopulmonaire et un saignement provenant d'une chirurgie postopératoire ; ou,
- 20
- 25
- 30
- 35
- (ii) la maladie ou l'affection médiée par la kallicréine plasmatique étant choisie parmi une perméabilité vasculaire rétinale

associée à une rétinopathie diabétique, un œdème maculaire diabétique et un angioœdème héréditaire ; ou,

5 (iii) la maladie ou l'affection médiée par la kallicréine plasmatique étant choisie parmi une perméabilité vasculaire rétinale associée à une rétinopathie diabétique, et un œdème maculaire diabétique ; ou,

10 (iv) la maladie ou l'affection médiée par la kallicréine plasmatique étant un œdème maculaire diabétique.

15 15. Forme de dosage solide orale pour une utilisation selon la revendication 14, la maladie ou l'affection médiée par la kallicréine plasmatique étant un angioœdème héréditaire.